

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/EP 00 / 00390

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

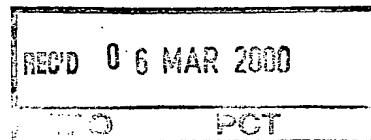
EP 00 / 390



4
EPO - Munich
24

24. Feb. 2000

Bescheinigung



Die MEMOREC Stoffel GmbH Medizinisch-Molekulare Entwicklung in Köln/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Protease"

am 8. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 12 N, A 61 K und C 07 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 15. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 25 946.1

Holß

08. Juni 1999

Protease

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind eine Protease, Nucleinsäuren kodierend für die Protease sowie die damit in Verbindung stehenden Inhibitoren, Antikörper, Arznei- und Diagnostikmittel.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Protease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv X_3X_4DX , liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_4 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_5 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und X_3X_4DX in einer Transmembranregion liegen, zur Verfügung. Für die Motive wurde der Einbuchstabencode der Aminosäuren verwendet, d.h. D = Asp, G = Gly usw.

Solche Proteasen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) beteiligt. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt die erfindungsgemäße Protease die bisher nicht identifizierte γ -Secretase dar, die an der Prozessierung des APP zu den als A β bezeichneten Amyloidpeptiden beteiligt ist.

Ein Überblick über die Rolle der γ -Secretasen bei der Entstehung der Alzheimerschen Erkrankung geben S.L. Ross et al. in J. of Biol. Chem. 273 (1998), 15309-15312.

Bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung weisen zusätzlich eine Sequenz $PALX_6YX_7VP$ auf, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 . Es wird jedoch bevorzugt, daß X_6 und X_7 Leucin oder Isoleucin sind.

Insbesondere handelt es sich bei den Proteasen um Proteasen von Säugetieren, insbesondere von Menschen.

Die erfindungsgemäßen Proteasen weisen bevorzugt katalytisch aktive Aspartatreste in einer Region auf, die innerhalb eines Transmembranbereichs liegt. Transmembranbereiche lassen sich bei Kenntnis der Sequenz eines Proteins aufgrund verschiedener Modelle vorhersagen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß in einem Bereich überwiegend hydrophobe Aminosäuren liegen, die von Bereichen flankiert werden, in denen eher hydrophile Aminosäuren liegen.

Ein Aspartat in einer Transmembranregion läßt sich beispielsweise durch Anwendung des Programms „GREASE“ nachweisen, das Teil des FASTA 2.0 Programmpaketes ist. Bei einer Fensterbreite von 17 muß mit Hilfe dieses Programms ein Hydrophobizitätswert von mindestens 80 für das Aspartat berechnet werden. Das FASTA-Programmpaket ist beschrieben in W. R. Pearson and D. J. Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (1988) 2444-2448. Das Programm GREASE benutzt den Kyte/Doolittle Algorithmus, beschrieben in J. Kyte and R. F. Doolittle, J. Mol. Biol. 157 (1982) 105-132.

Besonders bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung werden als psl 1 - 4 bezeichnet (humane psl 1 - 4: SEQ ID No. 1 bis 4, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 5 - 7, *sacc. cerevisiae* psl 3: SEQ ID No. 8).

Weiterhin sind Varianten der erfindungsgemäßen Proteasen Gegenstand der Erfindung. Varianten sind Proteine, die durch einen oder mehrere Mutationen,

Insertionen und Deletionen, insbesondere durch konservative Austausche, von den erfindungsgemäßen Proteasen abgeleitet sind, insbesondere N- oder C-terminal verkürzte oder verlängerte Formen.

Auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Proteasen kodieren, sind Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte erfindungsgemäße Nucleinsäuren sind solche mit der SEQ ID No. 9 - 16 (human psl 1 - 4: SEQ ID No. 9 - 12, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 13 - 15, sacc. cerevisiae psl 3: SEQ ID No. 16). Auch komplementäre Nucleinsäuren sind Bestandteil der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen sind an der Spaltung des APP zum A β beteiligt und sind damit indirekt an der Entstehung beispielsweise der Alzheimerschen Erkrankung beteiligt. Daher sind auch Inhibitoren, die die Expression oder die Aktivität der Proteasen hemmen, Gegenstand der Erfindung. Solche Inhibitoren können in einfachen Verfahren identifiziert werden. Entsprechende Inhibitoren können beispielsweise durch Messung der Expression oder der Aktivität der Proteasen in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren identifiziert werden. Insbesondere zur Messung der Expression eignen sich gegen die Aspartatproteasen gerichtete Antikörper, die somit ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen sind auch an der Spaltung anderer Transmembranproteine beteiligt, insbesondere des Rezeptorprotein *Notch* und verwandter Proteine, die in der Entwicklung des Nervensystems eine Rolle spielen. Die proteolytische Spaltungen im Inneren von Membranen ist auch an anderen wichtigen Prozessen beteiligt, z.B.:

- Proteolytischer Abbau von N-terminalen Signalpeptiden nach deren Abspaltung durch die Signalpeptidase.
- Proteolytischer Abbau von C-terminalen Propeptiden, wie sie durch transamidase-katalysierte Abspaltung bei der posttranslationalen GPI-Verankerung von Proteinen entstehen.
- Generierung von Peptiden für die Präsentation durch Histokompatibilitäts-Komplex Moleküle vom Typ I und II. Bei löslichen Proteinen werden solche Peptide vornehmlich durch das Proteasom gebildet. Es entstehen jedoch auch Peptide aus Transmembranregionen von Proteinen, wie sie nur durch eine Spaltung im Inneren der Membran erklärt werden können.

Durch Einsatz der erfindungsgemäßen Protease bzw. deren Inhibitoren lassen sich die genannten Prozesse therapeutisch beeinflussen.

Hierfür eignen sich insbesondere Zell-Linien, die keine der erfindungsgemäßen Proteasen oder Nukleinsäuren exprimieren und bevorzugt auch keine homologen Proteasen oder Nukleinsäuren enthalten. Mit diesen läßt sich bevorzugt gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Aktivität der Proteasen testen bzw. Inhibitoren gemäß dem Beispiel 2 ermitteln. Besonders geeignet hierfür ist *Saccharomyces cerevisiae*. In Kenntnis der entsprechenden Protease bzw. der kodierenden Nukleinsäure (SEQ ID No. 8 und 16) lassen sich nach bekannten Methoden Hefestämme herstellen, die dieses Protein bzw. die Nukleinsäure nicht mehr enthalten. Sie eignen sich daher bevorzugt als Expressionssystem zur Charakterisierung der erfindungsgemäßen Aspartatproteasen bzw. zur Identifizierung von geeigneten Inhibitoren. Entsprechende Zelllinien, bevorzugt Hefezell-Linien sowie die Verwendung des Proteins mit der SEQ ID No. 8 als Aspartatprotease und der

Nukleinsäure mit der SEQ ID No. 16 zur Expression einer Protease sind daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen, Nucleinsäuren, Inhibitoren und Antikörper können in Arznei- und Diagnostikmitteln enthalten sein. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung oder Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Beispiel 1:

γ -Sekretase Assay

Die putativen γ -Sekretasen werden stabil oder transient in cos-7 Zellen transfiziert, die zusätzlich SpA4CT (Signalpeptid fusioniert an β A4 gefolgt vom APP C-Terminus) stabil exprimieren. γ -Sekretase Aktivität ist in diesem System erkennbar durch die Generierung eines 4,6 KDa großen Peptides bzw. durch das Verschwinden der 11 KDa Bande des vollständigen SpA4CT. Bei Vorliegen der pathologisch relevanten γ -Sekretase sollten beide Fragmente im Inneren der Zelle zu detektieren sein. Im Überstand der Zellen ist immer β A4 zu finden, das durch eine endogene plasmamembran-ständige γ -Sekretase Aktivität generiert wird, die jedoch bei der Pathogenese von Alzheimer keine Rolle spielt.

Die transfizierten Zellen werden dreimal mit kaltem DMEM gewaschen und nachfolgend auf Eis mit einem Zellschaber geerntet. Die Zellen (ca. 5×10^6 Zellen) werden durch Zentrifugation gesammelt und in 1 ml Lysis-Puffer (150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 % NP-40, 1 % Triton-x-100, 2 mM EDTA)-lysiert. Die Kerne werden bei 11.000 g abzentrifugiert. Der Überstand wird einer Immunpräzipitation unterworfen. Hierzu werden 1 ml des Zelllysates mit 2 μ g/ml WO2 Immunglobulin (anti- β A4 Antikörper) versetzt und 0,5 h bei 4°C über Kopf

geschüttelt. Nachfolgend werden 20 μ l Protein-G Sepharose Suspension (1:1) hinzugeben und 5 h bei 4°C über Kopf geschüttelt. Die Protein-G Sepharose wird konsekutiv je zwei mal mit den Puffern A, B und C (A: 150 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2 % NP-40, 2 mM EDTA; B: 500 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2 % NP-40, 2 mM EDTA; C: 10 mM Tris-HCl pH 7.5) gewaschen, mit 20 μ l 3X Probenpuffer versetzt, auf 95°C erhitzt und der Überstand auf ein 12 % Tris-Tricine Gel aufgetragen. Nach der gelelektrophoretischen Größenfraktionierung werden die Proteine auf eine PVDF-Membran transferiert und nachfolgend mit einem anti- β A4 Antikörper nachgewiesen.

Beispiel 2:

Identifizierung eines γ -Sekretase Inhibitors

Zur Identifizierung eines Inhibitors der pathologisch relevanten γ -Sekretase wird das Enzym nach der obigen Vorschrift in cos-7 Zellen mit SpA4CT coexprimiert. Die Zellen werden in geeigneter Weise mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt gebracht (in Gegenwart oder Abwesenheit von membran-permeabilisierenden Agentien). Anschliessend wird das intrazellulär gebildete β A4 wie oben beschrieben nachgewiesen. Eine Verringerung der gebildeten Menge β A4 läßt auf eine Wirksamkeit der Substanz als γ -Sekretase Inhibitor schliessen.

Patentansprüche

1. Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.
2. Protease nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Protease die Sequenz $PALX_6YX_7VP$ aufweist, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 und bevorzugt Leu oder Ile sind.
3. Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Protease eine der Sequenzen SEQ ID No. 1 - 8 aufweist.
4. Nucleinsäuren kodierend für eine Protease nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, bevorzugt mit der SEQ ID No. 9 - 16.
5. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Expression oder Aktivität der Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3 hemmen.
6. Antikörper, gerichtet gegen Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
7. ~~Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivität der Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren gemessen wird.~~

8. Arzneimittel oder Diagnostikmittel enthaltend eine Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eine Nucleinsäure nach Anspruch 4, einen Inhibitor nach Anspruch 5 und/oder einen Antikörper nach Anspruch 6.
9. Verwendung des Arzneimittels oder Diagnostikmittels nach Anspruch 8 zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.
10. Zell-Linie, dadurch gekennzeichnet, daß die Zell-Linie keine Protease gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 exprimiert und/oder keine Nukleinsäure nach Anspruch 4 enthält.

Zusammenfassung

Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Memorec Stoffel GmbH

<120> Protease

<130> Protease Memorec

<140>

<141>

<160> 16

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 592

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Ala Arg Leu Leu Ala Ala Phe
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Gln Val Ala Cys Glu Tyr Gly Met Val His Val
20 25 30

Val Ser Gln Ala Gly Gly Pro Glu Gly Lys Asp Tyr Cys Ile Leu Tyr
35 40 45

Asn Pro Gln Trp Ala His Leu Pro His Asp Leu Ser Lys Ala Ser Phe
50 55 60

Leu Gln Leu Arg Asn Trp Thr Ala Ser Leu Leu Cys Ser Ala Ala Asp
65 70 75 80

Leu Pro Ala Arg Gly Phe Ser Asn Gln Ile Pro Leu Val Ala Arg Gly
85 90 95

Asn Cys Thr Phe Tyr Glu Lys Val Arg Leu Ala Gln Gly Ser Gly Ala
100 105 110

Arg Gly Leu Leu Ile Val Ser Arg Glu Arg Leu Val Pro Pro Gly Gly
115 120 125

Asn Lys Thr Gln Tyr Asp Glu Ile Gly Ile Pro Val Ala Leu Leu Ser
130 135 140

Tyr Lys Asp Met Leu Asp Ile Phe Thr Arg Phe Gly Arg Thr Val Arg
 145 150 155 160

Ala Ala Leu Tyr Ala Pro Lys Glu Pro Val Leu Asp Tyr Asn Met Val
 165 170 175

Ile Ile Phe Ile Met Ala Val Gly Thr Val Ala Ile Gly Gly Tyr Trp
 180 185 190

Ala Gly Ser Arg Asp Val Lys Lys Arg Tyr Met Lys His Lys Arg Asp
 195 200 205

Asp Gly Pro Glu Lys Gln Glu Asp Glu Ala Val Asp Val Thr Pro Val
 210 215 220

Met Thr Cys Val Phe Val Val Met Cys Cys Ser Met Leu Val Leu Leu
 225 230 235 240

Tyr Tyr Phe Tyr Asp Leu Leu Val Tyr Val Val Ile Gly Ile Phe Cys
 245 250 255

Leu Ala Ser Ala Thr Gly Leu Tyr Ser Cys Leu Ala Pro Cys Val Arg
 260 265 270

Arg Leu Pro Phe Gly Lys Cys Arg Ile Pro Asn Asn Ser Leu Pro Tyr
 275 280 285

Phe His Lys Arg Pro Gln Ala Arg Met Leu Leu Leu Ala Leu Phe Cys
 290 295 300

Val Ala Val Ser Val Val Trp Gly Val Phe Arg Asn Glu Asp Gln Trp
 305 310 315 320

Ala Trp Val Leu Gln Asp Ala Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Tyr Met
 325 330 335

Leu Lys Thr Ile Arg Leu Pro Thr Phe Lys Ala Cys Thr Leu Leu Leu
 340 345 350

Leu Val Leu Phe Leu Tyr Asp Ile Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe
 355 360 365

Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Ile Met Val Glu Val Ala Thr Gly Pro
 370 375 380

Ser Asp Ser Ala Thr Arg Glu Lys Leu Pro Met Val Leu Lys Val Pro
 385 390 395 400

Arg Leu Asn Ser Ser Pro Leu Ala Leu Cys Asp Arg Pro Phe Ser Leu
405 410 415

Leu Gly Phe Gly Asp Ile Leu Val Pro Gly Leu Leu Val Ala Tyr Cys
420 425 430

His Arg Phe Asp Ile Gln Val Gln Ser Ser Arg Val Tyr Phe Val Ala
435 440 445

Cys Thr Ile Ala Tyr Gly Val Gly Leu Leu Val Thr Phe Val Ala Leu
450 455 460

Ala Leu Met Gln Arg Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys
465 470 475 480

Thr Leu Val Thr Ser Cys Ala Val Ala Leu Trp Arg Arg Glu Leu Gly
485 490 495

Val Phe Trp Thr Gly Ser Gly Phe Ala Lys Val Leu Pro Pro Ser Pro
500 505 510

Trp Ala Pro Ala Pro Ala Asp Gly Pro Gln Pro Pro Lys Asp Ser Ala
515 520 525

Thr Pro Leu Ser Pro Gln Pro Pro Ser Glu Glu Pro Ala Thr Ser Pro
530 535 540

Trp Pro Ala Glu Gln Ser Pro Lys Ser Arg Thr Ser Glu Glu Met Gly
545 550 555 560

Ala Gly Ala Pro Met Arg Glu Pro Gly Ser Pro Ala Glu Ser Glu Gly
565 570 575

Arg Asp Gln Ala Gln Pro Ser Pro Val Thr Gln Pro Gly Ala Ser Ala
580 585 590

<210> 2

<211> 313

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Lys Lys Lys Glu Glu Tyr Leu Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Val Ile Phe Val Val Ile Cys Cys Val Met Met Val Leu Leu Tyr Phe | 20 | 25 | 30 |
| Phe Tyr Lys Trp Leu Val Tyr Val Met Ile Ala Ile Phe Cys Ile Ala | 35 | 40 | 45 |
| Ser Ala Met Ser Leu Tyr Asn Cys Leu Ala Ala Leu Ile His Lys Ile | 50 | 55 | 60 |
| Pro Tyr Gly Gln Cys Thr Ile Ala Cys Arg Gly Lys Asn Met Glu Val | 65 | 70 | 75 |
| Arg Leu Ile Phe Leu Ser Gly Leu Cys Ile Ala Val Ala Val Val Trp | 85 | 90 | 95 |
| Ala Val Phe Arg Asn Glu Asp Arg Trp Ala Trp Ile Leu Gln Asp Ile | 100 | 105 | 110 |
| Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Asn Leu Ile Lys Thr Leu Lys Leu Pro | 115 | 120 | 125 |
| Asn Phe Lys Ser Cys Val Ile Leu Leu Gly Leu Leu Leu Tyr Asp | 130 | 135 | 140 |
| Val Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe Ile Thr Lys Asn Gly Glu Ser | 145 | 150 | 155 |
| Ile Met Val Glu Leu Ala Ala Gly Pro Phe Gly Asn Asn Glu Lys Leu | 165 | 170 | 175 |
| Pro Val Val Ile Arg Val Pro Lys Leu Ile Tyr Phe Ser Val Met Ser | 180 | 185 | 190 |
| Val Cys Leu Met Pro Val Ser Ile Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val | 195 | 200 | 205 |
| Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly | 210 | 215 | 220 |
| Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Ser Ser Thr Val Ala Tyr Ala Ile Gly | 225 | 230 | 235 |
| Met Ile Leu Thr Phe Val Val Leu Val Leu Met Lys Lys Gly Gln Pro | 245 | 250 | 255 |
| Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys Thr Leu Ile Thr Ala Ser Val Val | | | |

260

265

270

Ala Trp Arg Arg Lys Glu Met Lys Lys Phe Trp Lys Gly Asn Ser Tyr
 275 280 285

Gln Met Met Asp His Leu Asp Cys Ala Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val
 290 295 300

Ile Ser Gly Glu Gln Ile Val Gln Gln
 305 310

<210> 3

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
 20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
 35 40 45

Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser
 50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
 115 120 125

Phe Pro Ala Ser Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Gly Val Trp Tyr
165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe
210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn
245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe
260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
325 330 335

Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
340 345 350

Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala
355 360 365

Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys
370 375

<210> 4
<211> 384
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Glu Gln Thr Tyr Ser Trp Ala Tyr Ser Leu Val Asp Ser Ser
1 5 10 15

Gln Val Ser Thr Phe Leu Ile Ser Ile Leu Leu Ile Val Tyr Gly Ser
20 25 30

Phe Arg Ser Leu Asn Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys Glu Lys Asp
35 40 45

Ser Asn Ser Ser Ser Gly Ser Phe Asn Gly Asn Ser Thr Asn Asn Ser
50 55 60

Ile Gln Thr Ile Asp Ser Thr Gln Ala Leu Phe Leu Pro Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Leu Val Met Phe Phe Phe Phe Asp Ser Val Gln Val
85 90 95

Val Phe Thr Ile Cys Thr Ala Val Leu Ala Thr Ile Ala Phe Ala Phe
100 105 110

Leu Leu Leu Pro Met Cys Gln Tyr Leu Thr Arg Pro Cys Ser Pro Gln
115 120 125

Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu Leu
130 135 140

Leu Ser Phe Ser Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu Thr
145 150 155 160

Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val Ala
165 170 175

Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu Leu
180 185 190

Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser Ala
195 200 205

Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro Ala
210 215 220

Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro Asn
225 230 235 240

Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val Phe
245 250 255

Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp Ile
260 265 270

Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn Tyr
275 280 285

Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Pro Ala Asn
290 295 300

Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu Ile
305 310 315 320

Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Ile His
325 330 335

Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu Leu
340 345 350

Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met Trp
355 360 365

Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu Val
370 375 380

<210> 5

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Val Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr
1 5 10 15

Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ile Ser
20 25 30

Ser Thr Ile Ala Tyr Ala Val Gly Met Ile Ile Thr Phe Val Val Leu
35 40 45

Met Val Met Lys Thr Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys

50

55

60

Thr Leu Ile Thr Val Ser Val Val Ala Trp Ser Arg Lys Glu Met Lys
 65 70 75 80

Lys Phe Trp Lys Gly Ser Ser Tyr Gln Val Met Asp His Leu Asp Tyr
 85 90 95

Ser Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val Thr Thr Asp Glu Gln Ile Val Gln
 100 105 110

Gln

<210> 6

<211> 378

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Met Asp Ser Ala Val Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
 1 5 10 15

Thr Pro Ala Asn Gly Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
 20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
 35 40 45

Phe Gly Ala Leu Pro Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Ser Ser Ser
 50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
 115 120 125

Phe Pro Ala Asn Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Val Val Gly Val Trp Tyr
 165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
 180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
 195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Ile Phe Trp Val Phe
 210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
 225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asp
 245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Ile Val Ile Pro Gly Ile Phe
 260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
 275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
 290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
 305 310 315 320

Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
 325 330 335

Lys Gly Glu Val Ala Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
 340 345 350

Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Glu Ser Thr Glu Ala Ser
 355 360 365

Ala Ser Lys Arg Leu Glu Lys Lys Glu Lys
 370 375

<210> 7
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 7

Gln Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu
 1 5 10 15

Leu Leu Ser Phe Tyr Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu
 20 25 30

Thr Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val
 35 40 45

Ala Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu
 50 55 60

Leu Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser
 65 70 75 80

Ala Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro
 85 90 95

Ala Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro
 100 105 110

Asn Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val
 115 120 125

Phe Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp
 130 135 140

Ile Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn
 145 150 155 160

Tyr Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Xaa Ala
 165 170 175

Asn Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu
 180 185 190

Ile Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Val
 195 200 205

His Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu
 210 215 220

Leu Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met
 225 230 235 240

Trp Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu
 245 250 255

Val

<210> 8

<211> 587

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 8

Met Asp Lys Tyr Leu Asn Ser Phe Val Asp His Leu Ser Glu Trp Ser
 1 5 10 15

Ser Arg Ala Phe Arg Asn Asn Ser Ser Ser Ala Asn Gln Ser Ala Ser
 20 25 30

Asn Lys Glu Leu Glu Gln Val Phe Glu Gln Ile Asn Ala Ile Val Glu
 35 40 45

Asn His Asn Asn Lys Leu Thr Thr Ala Phe Asp Lys Ile Ser Tyr Arg
 50 55 60

Val Ala His Lys Ile Thr His Leu Val Glu Ser His Ser Leu Val Phe
 65 70 75 80

Asn Tyr Ala Thr Leu Val Leu Ile Ala Ser Ala Leu Val Val Ile Gly
 85 90 95

Ser Phe Thr Ser Ile Ser Ser Ile Pro Phe Thr Ala Leu Pro Pro Thr
 100 105 110

Arg Glu His Ser Leu Phe Asp Pro Thr Asp Phe Asp Val Asp His Asp
 115 120 125

Cys His Val Ile Tyr Arg Glu Asn Asp Glu Asp Lys Lys Lys Lys
 130 135 140

Lys Ser Lys Arg Phe Phe Asp Met Met Asp Glu Lys His Ala Ile Ile
 145 150 155 160

Leu Pro Leu Thr Ser Gly Cys Thr Leu Leu Ala Leu Tyr Phe Val Ile

| | | |
|---|-----|-----|
| 165 | 170 | 175 |
| Lys Lys Leu His Leu Asn Trp Leu Lys Tyr Val Val Lys Ile Leu Asn | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Phe Asn Ile Thr Leu Leu Asn Ile Pro Ala Gly Thr Phe Val Tyr Ser | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Tyr Phe Leu Asn Ser Leu Phe Arg Asn Leu Ser His Leu Ala Ser Trp | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Asn Pro Leu Val Val Leu Pro Arg Tyr Arg Val Thr Ile Ala Asp Asp | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Asn Glu Asp Leu Asn Lys Ile Gly Gly Phe Val Thr Asn Leu Asn Tyr | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Lys Asp Gly Leu Thr Asn Ser Val Val His Lys Lys Thr Leu Asp Glu | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Ile Glu Lys Asp His Trp Met Lys His Phe Tyr Arg Arg Glu Leu Val | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Glu Pro Lys Asp Ile Lys Ser Lys Arg Gln Ile Ser Asn Met Tyr Leu | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Asn Ser Ala Leu Ile Val Ser Phe Val Leu Ser Ile Val Ser Thr Val | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Tyr Phe Tyr Leu Ser Pro Asn Asp Trp Leu Ile Ser Asn Ala Val Ser | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Met Asn Met Ala Ile Trp Ser Ile Ala Gln Leu Lys Leu Lys Asn Leu | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Lys Ser Gly Ala Leu Ile Leu Ile Ala Leu Phe Phe Tyr Asp Ile Cys | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Phe Val Phe Gly Thr Asp Val Met Val Thr Val Ala Thr Asn Leu Asp | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Ile Pro Val Lys Leu Ser Leu Pro Val Lys Phe Asn Thr Ala Gln Asn | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Asn Phe Asn Phe Ser Ile Leu Gly Leu Gly Asp Ile Ala Leu Pro Gly | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Met Phe Ile Ala Met Cys Tyr Lys Tyr Asp Ile Trp Lys Trp His Leu | | |

420

425

430

Asp His Asp Asp Thr Glu Phe His Phe Leu Asn Trp Ser Tyr Val Gly
 435 440 445

Lys Tyr Phe Ile Thr Ala Met Val Ser Tyr Val Ala Ser Leu Val Ser
 450 455 460

Ala Met Val Ser Leu Ser Ile Phe Asn Thr Ala Gln Pro Ala Leu Leu
 465 470 475 480

Tyr Ile Val Pro Ser Leu Leu Ile Ser Thr Ile Leu Val Ala Cys Trp
 485 490 495

Asn Lys Asp Phe Lys Gln Phe Trp Asn Phe Gln Tyr Asp Thr Ile Glu
 500 505 510

Val Asp Lys Ser Leu Lys Lys Ala Ile Glu Lys Lys Glu Asn Ser Ile
 515 520 525

Thr Tyr Ser Thr Phe Ile Leu Ser Glu Tyr Tyr Asn Asp Ala Asp Lys
 530 535 540

Tyr Ala Leu Leu Gly Asp Asp Val Asn Glu Asn Phe Asp Asp Asp Glu
 545 550 555 560

Glu Phe Val Gln Glu Glu Asp Leu Ser Asp Ser Ser Glu Glu Glu Leu
 565 570 575

Ser Glu Glu Asp Leu Leu Asp Asp Glu Ser Ser
 580 585

<210> 9

<211> 1776

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 9

atggcgccagcggcgccgctgctgctggcgaggcttttggcggcctttctgctcctcgcg 60
 gccaggtggcctgtgagtaeggcatggtgacgtggtctcccaggccggggcccgaa 120
 ggcaaagactatgcatcctctacaaccgcagtgggcccatttccgcaagaceteagc 180
 aaggcatctt tctgcagct gcgcaactgg acggcctccc tgctctgctc cgcagccgac 240
 ctccccgcc gtggcttcag caaccagatc ccgctggtgg cgcgggggaa ctgcaccttc 300
 tatgagaaag tgaggctggc ccagggcagc ggagcacgcg ggctgctcat cgtcagcagg 360
 gagaggctgg tccccccggg gggaataaag acgcagtatg atgagattgg cattcccgtg 420
 gccctgctca gctacaaaga catgctggac atcttcacgc gtttcggccg cacggtgagg 480

gcggcgctgt atgcgcctaa ggagccggtg ctggactaca acatgggtcat catcttcate 540
 atggctgtgg gcaccgtcgc catcgccggc tactgggccc ggagtcggga cgtgaagaaa 600
 aggtacatga agcacaagcg cgacgatggg cccgagaagc aggaggacga ggcgggtggac 660
 gtgacgccgg tgatgacctg cgtgtttgtg gtgatgtgct gctccatgct ggtgctgctc 720
 tactacttct acgacctcct cgtgtacgtg gtcacgcgga tcttctgcct ggcctccgcc 780
 accggcctct acagctgcct ggccccctgt gtgcggcgcc tgcccttcgg caagtgcagg 840
 atccccaaaca acagcctgcc ctacttccac aagcgccgc aggcctgtat gctgctcctg 900
 gcgctcttct gcgtggccgt cagcgtgggtg tggggcgctc tccgcaacga ggaccagtgg 960
 gcctgggtcc tccaggatgc cctgggcata gccttctgcc tctacatgct gaagaccatc 1020
 cgtctgcccc ccttcaaggc ctgcacgctg ctgctgctgg tgctgttcct ctacgacatc 1080
 ttcttcgtgt tcatcacgcc ctctctgacc aagagtggga gcagcatcat ggtggagggtg 1140
 gccactgggc cctcggactc agccaccctg gagaagctgc ccatggctct gaaggtgccc 1200
 aggtggaact cctcacctct ggccctgtgt gaccggccct tctccctcct gggtttcgga 1260
 gacatttttg tgccagggtc gctggtggcc tactgccaca ggtttgacat ccaggtagag 1320
 tctccagggt tatacttctg ggctgcacc atcgctatg gcgttgccct ccttgtgaca 1380
 ttcgtggcac tggccctgat gcagcgtggc cagcccgctc tctctacct ggtgccctgc 1440
 acgctgggtg cgagctgcgc tgtggcgctc tggcgccggg agctgggcgt gttctggacg 1500
 ggcagcggct ttgcgaaagt cctacctcca tctcctggg cccagcacc agccgacggc 1560
 ccgcagctc ccaaagactc tgccacgcca ctctcccgc agccgccag cgaagaacca 1620
 gccacatccc cctggcctgc tgagcagtcc ccaaatcac gcacgtccga ggagatgggg 1680
 gctggagccc ccatgcggga gcctgggagc ccagctgaat ccgagggccg ggaccaggcc 1740
 cagccgtccc cggtaaccca gcctggcgcc tcggcc 1776

<210> 10

<211> 939

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

atgaggaaaa agaaggaaga atatttaact tttagtctc ttacagttgt aatatttgtg 60
 gtcactctgt gtgttatgat ggtcttactt tatttcttct acaaatggtt ggtttatggt 120
 atgatagcaa tttctgcat agcatcagca atgagtctgt acaactgtct tgctgcacta 180
 attcataaga taccatatgg acaatgcacg attgcatgtc gtggcaaaaa catggaagtg 240
 agacttattt ttctctctgg actgtgcata gcagtagctg ttgtttgggc tgtgtttcga 300
 aatgaagaca ggtgggcttg gattttacag gatattcttg ggattgcttt ctgtctgaat 360
 ttaattaaaa cactgaagtt gcccaacttc aagtcagtgt tgatacttct aggccttctc 420
 ctctctatg atgtattttt tgttttcata acaccattca tcacaaagaa tggtagagagt 480
 atcatgggtg aactcgcagc tggacctttt ggaataatg aaaagttgcc agtagtcac 540
 agagtaccaa aactgatcta tttctcagta atgagtgtgt gcctcatgcc tgtttcaata 600
 ttgggttttg gagacattat tgtaccaggc ctgttgattg catactgtag aagatttgat 660
 gttcagactg gttcttctta catatactat gttctgtcta cagttgccta tgctattggc 720
 atgatactta catttggtgt tctggtgctg atgaaaaagg ggcaacctgc tctctctat 780
 ttagtacctt gcacacttat tactgcctca gttgttgctt ggagacgtaa ggaaatgaaa 840
 aagttctgga aaggtaacag ctatcagatg atggaccatt tggattgtgc aacaaatgaa 900
 gaaaaccctg tgatatctgg tgaacagatt gtccagcaa 939

<210> 11
<211> 1131
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11

```
atggactcgg ccctcagcga tccgcataac ggcatgccc aggcaggcgg cccaccaaac 60
agcactacgc ggccgccttc caggeccgag ggcatcgccg tggectacgg cagcctcctg 120
ctcatggcgc tgctgcccac cttcttcggc gccctgcgct ccgtacgctg cgcccgcggc 180
aagaatgctt cagacatgcc tgaacaatc accagccggg atgccgcccg cttccccatc 240
atcgccagct gcacactctt ggggctctac ctctttttca aaatattctc ccaggagtac 300
atcaacctcc tgctgtccat gtattttctt gtgtgggaa tcctggccct gtcccacacc 360
atcagccctt tcatgaataa gttttttcca gccagctttc caaatcgaca gtaccagctg 420
ctcttcacac agggttcttg ggaaaacaag gaagagatca tcaattatga atttgacacc 480
aaggacctgg tgtgcctggg cctgagcagc atcgttggcg tctggtacct gctgaggaag 540
cactggattg ccaacaacct ttttgccctg gccttctccc ttaatggagt agagctcctg 600
cacctcaaca atgtcagcac tggctgcac ctgctggcg gactcttcat ctacgatgtc 660
ttctgggtat ttggcaccac tgtgatggg acagtggcca agtccttcga ggcaccaata 720
aaattgggtg tccccagga tctgctggag aaaggcctcg aagcaaaca ctttgccatg 780
ctgggacttg gagatgtcgt cattccaggg atcttcattg ccttgctgct gcgctttgac 840
atcagcttga agaagaatac ccacacctac ttctacacca gctttgcagc ctacatcttc 900
ggcctgggcc ttaccatctt catcatgcac atctteaagc atgtcagcc tgcctccta 960
tacctggtcc ccgctgcac cggttttctt gtctggtgg cgctggccaa gggagaagtg 1020
acagagatgt tcagttatga ggagtcaa cctaaggatc cagcggcagt gacagaatcc 1080
aaagagggaa cagaggcatc agcatcgaag gggctggaga agaaagagaa a 1131
```

<210> 12
<211> 1152
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 12

```
atggcggagc agacctactc gtgggcctat tccctggtgg attccagtca agtgtctaca 60
tttctgattt ccattcttct tatagtctat ggtagtttca ggtcccttaa tatggacttt 120
gaaaatcaag ataaggagaa agacagtaat agttcttctg ggtctttcaa tggcaacagc 180
accaataata gcatccaaac aattgactct acccaggctc tgttccttcc aattggagca 240
tctgtctctc ttttagtaat gttcttcttc tttgactcag ttcaagtagt ttttacaata 300
tgtacagcag ttcttgeaac gatagctttt gcttttcttc tctcccgat gtgccagtat 360
ttaacaagac cctgctcacc tcagaacaag atttcttttg gttgctgtgg acgttteact 420
gctgctgagt tgetgtcatt ctctctgtct gteatgctcg tctcatctg ggttctact 480
ggccattggc ttctcatgga tgcactggcc atgggcctct gtgtcgccat gatcgctttt 540
gtccgcctgc cgagcctcaa ggtctcctgc ctgcttctct cagggttct catctatgat 600
gtcttttggg tatttttctc agcctacatc ttcaatagca acgtcatggg gaaggtggcc 660
actcagccgg ctgacaatcc ccttgacgtt ctatcccga agctccacct ggggcccaat 720
gttggcgctg atgttcctcg cctgtctctg cctggaaaac tggctctccc aagctccact 780
ggcagccact tctccatgtt gggcatcgga gacatcgta tgctggtct cctactatgc 840
tttgtcttc gctatgacaa ctacaaaaag caagccagtg gggactcctg tggggccctt 900
```

ggacctgcc aacatctccg ggcgatgcag aaggtctcct actttcactg caccctcatc 960
 ggatactttg taggcctgct cactgctact gtggcgtctc gcattcaccg ggccgcccag 1020
 cccgcccttc tctatttggg gccatttact ttattgccac tcctcacgat ggcctattta 1080
 aagggcgacc tccggcggat gtggtctgag cctttccact ccaagtccag cagctcccga 1140
 ttcctggaag ta 1152

<210> 13

<211> 339

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 13

gtattgggtt tcggagatat cattgtacca ggccgtgtga ttgcatattg tagaagattc 60
 gatgttcaga ctggttcttc tatatactat atttcatcca caattgccta tgctgttggc 120
 atgatcatta cctttgttgt cctgatgggtg atgaaaacag ggcagcctgc tctcctctac 180
 ttggtacctt gtacacttat tactgtctca gtcgttgctt ggagtcgtaa ggaaatgaaa 240
 aagttctgga aaggcagcag ctatcaggtg atggaccacc tggactattc aacaaatgaa 300
 gaaaatccag tgacgactga tgagcagatt gtacaacag 339

<210> 14

<211> 1134

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 14

atggattcgg ctgtcagcga tccgcacaac ggcagcgccg aggctggcac cccagccaac 60
 ggcacgacgc ggccgcccctc cagcggcgag ggcacgcgc tggcctacgg cagcctcctg 120
 ctcatggcgc tgctgcccac cttcttcggc gccctgccgt cggcgcgctg cgcccgcggc 180
 aagagctctt cggacatgcc agaaaccatc accagtcgag atgcccggcg cttcccccac 240
 atcgccagct gcacactcct ggggctctac ctctttttca aaatattctc ccaggagtac 300
 atcaacctct tgctgtccat gtatttcttc gtgctgggga tcctggccct gtcacacacc 360
 atcagcccct tcatgaataa gttttttcca gccaaacttc caaaccgcca gtatcagctg 420
 ctcttcacac agggctctgg ggaaaacaaa gaagagatca tcaactatga gtttgacact 480
 aaggacctgg tgtgcctggg cctaagcagc gtgcttggtg tctggtacct tctgaggaag 540
 cactggattg ccaacaacct gtttggcctg gccttctccc ttaatggggt agagctcctg 600
 cacctgaaca acgtgagcac tggctgtatc ctgctcggag gactcttcat ctatgacatc 660
 ttctgggtat tcggcaccaa cgtgatgggt acagtgggca agtcctttga ggcaccaata 720
 aaattggtgt tccccagga tctgctggag aagggccttg aagcagacaa ctttgccatg 780
 ctgggaactg gagacattgt cattccaggg atcttcattg cttactgct tcgttttgac 840
 atcagcttga agaagaacac gcacacctac ttctacacca gcttcgccc ctacatcttc 900
 ggcttggtgc tcacatctt catcatgcac atcttcaagc acgcccagcc ggctctcctg 960
 tacctggtcc ctgcctgcat cggctttcct gtcttggtgg cactagccaa gggagaagtg 1020
 gccgagatgt tcagttatga ggagtccaac cctaaagatc cagcagccgt gactgaatcc 1080
 aaagaggagt caacagaggc gtcggcatcg aagaggctag agaagaagga gaaa 1134

<210> 15
<211> 771
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 15
cagaacaaga tttccttcgg ttgctgtggg cgtttcactg ctgccgagct gctgtcgttc 60
tacctgtctg tcatgtctgt cctcatctgg gttctcactg gccactggct tctcatggat 120
gctctggcca tgggtctctg tgttgccatg atcgccttcg tccgcctgcc aagcctcaag 180
gtttcctgcc tgcttctctc agggcttctc atctacgatg tcttctgggt gttcttctca 240
gcctacatct tcaacagtaa tgtcatgggt aaagtggcca cacagccagc tgacaatccc 300
ctcgacgttc tgtccaggaa gctccacctg ggacccaatg tggggcgtga tgttcctcgc 360
ctgtctttgc ctggaaaatt ggtcttccca agctccactg gcagtcactt ctctatgctg 420
ggcatcgggg acattgtgat gcccggctc ctgttatgct ttgtttcttc ctatgacaac 480
tacaagaaac aagccagtgg tgactcgtgt ggggccctc gcanngccaa tatctctggg 540
cgcatgcaga aggtctccta cttccactgc accctcatcg ggtactttgt aggtctgctc 600
actgcgactg tggcgtctcg cgtccaccga gctgccagc cagctctcct ctacttgggtg 660
ccatttacc tattgccact cctcaccatg gcctacctaa agggtgactt acggaggatg 720
tggtctgagc cttccactc caagtccagc agtcccgggt tcctggaagt a 771

<210> 16
<211> 1761
<212> DNA
<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 16
atggacaagt atttgaattc atttgttgac cacctttcag agtgggtcac tcgtgccttt 60
aggaacaatt catcaagcgc taaccaaagt gcgtcgaaca aggaattaga acaagttttt 120
gaacagatca atgctatagt tgaaaaccac aataacaaat taaccactgc ctttgataag 180
atatcatatc gcgttgctca caagattaca cacttggtgg aaagccattc tttagtattc 240
aactacgcca ctttagttct catcgcaagt gctttggctg ttattggctc atttacgtct 300
atttcttcta ttccatttac agctctacct cctacgagag aacactcatt gtttgatcct 360
acagattttg atgtggacca cgactgtcat gttatctacc gcgagaatga cgaagataaa 420
aagaaaaaga agaaaagcaa gaggtttttc gatatgatgg atgaaaaaca tgcgattata 480
ctgcccttaa ctagtggctg tactttactc gctctctatt ttgtgatcaa gaaactacac 540
ctaaactggc taaaatatgt ggtgaaaatt ttgaatttta atataacact gctaaatatc 600
ccagctggca catttgctta ctactacttt ctcaactcac ttttcagaaa cctatcacat 660
ttagcttctt ggaatcccct ggttgtttta ccaaggtatc gtgtaacaat agctgatgat 720
aacgaagacc tgaacaagat aggcggggtt gttaccaatt tgaattacaa agatggattg 780
accaactcag ttgttcacaa gaaaacattg gatgagattg aaaaagatca ttggatgaag 840
cattttttaca gaagagaatt agttgaaccg aaggatatta aatcgaagag gcagatcagc 900
aacatgtatt tgaatagcgc attaatgtt tcgttcgttc tgtccatcgt ttctaccgta 960
tatttctatt tatcacccaa tgattgggtt atatccaatg ctgtcagtat gaatatggct 1020
atttggtcca ttgctcaatt aaaattgaag aattttaaat caggggccct aatcctaatt 1080
gctctatttt ttacgacat ttgctttgtc tttggtagcg atgtaatggg tacagtagct 1140
actaaccttg atattcccgt aaaactaagc ttaccagtca agtttaatac agctcaaaac 1200
aacttcaatt tttcaatact tgggtctgggt gatattgcct tgctgggtat gtttattgcg 1260

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| atgtgctaca | aatatgacat | ctggaagtgg | caccttgatc | atgatgacac | tgaattccac | 1320 |
| tttttgaact | ggtcatacgt | tggaaaatat | tttattactg | ctatgggttag | ttacgttgct | 1380 |
| tctttggtat | ctgccatggg | ctccttggtc | attttcaata | ctgctcaacc | ggctttatta | 1440 |
| tacattgttc | cttccttggt | gattagtact | attttggtag | cttgctggaa | caaggatttt | 1500 |
| aagcagtttt | ggaattttca | gtatgatacg | attgaagtgg | ataaaaagttt | aaaaaaagcg | 1560 |
| atagaaaaaa | aggagaactc | tataacttat | tcgaccttca | tcctatcaga | atactataat | 1620 |
| gatgccgaca | agtatgcctt | gcttggtgat | gatgtaaacg | aaaattttga | cgatgatgaa | 1680 |
| gaattcggtc | aagaggaaga | tctcagtgac | agctctgagg | aagagctttc | tgaagaagat | 1740 |
| ctcttggatg | acgaatcttc | t | | | | 1761 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)